Avant-propos

Martin Schlumberger
Éric Baudin

Service de médecine nucléaire
et de cancérologie endocrinienne
Institut Gustave Roussy
94805 Villejuif Cedex

Un peu moins d'un siècle après leur individualisation, la définition des tumeurs neuro-endocrines (TNE) reste floue pour de nombreux cliniciens. Cela s'explique en partie par la multiplicité des termes utilisés pour définir ces tumeurs : « apudomes », tumeurs carcinoïdes ou tumeurs dérivées de la crête neurale. Ces termes ont mis en lumière leurs caractéristiques biologiques, pronostiques ou embryologiques, alors que d'autres, comme pour les gastrinomes et insulinomes, insistent sur la localisation de la tumeur primitive ou sur une sécrétion dominante. En fait, ces tumeurs ne dérivent pas toutes de la crête neurale, elles ne sont pas toutes capables de capter des précurseurs d'amines et une sécrétion hormonale ne peut résumer à elle seule ces tumeurs. Enfin, le terme de tumeurs carcinoïdes employé pour souligner leur bon pronostic, leur capacité de sécréter la sérotonine ou leur localisation iléale est imprécise. Cette errance terminologique a été facilitée par la dispersion de ces tumeurs dans l'organisme, et par leurs multiples facettes, notamment sécrétoires, qui ont toujours intrigué les cliniciens. La définition actuelle des TNE est phénotypique, basée essentiellement sur la reconnaissance en immunohistochimie de marqueurs des granules de sécrétions des cellules endocrines, la chromogranine A et la synaptophysine, qui sont des marqueurs spécifiques de ces tumeurs. Ainsi les insulinomes, les carcinoïdes iléaux, les phéochromocytomes, les cancers médullaires peuvent être définis comme des tumeurs endocrines d'origine pancréatique, iléale, surrénale ou thyroïde. Enfin, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), dans la classification 2000, utilise le terme de « tumeur endocrine » à la place de « tumeur neuro-endocrine ».

Les TNE ont des caractéristiques communes, telles que leurs capacités de sécrétions hormonales, la place prise par l'imagerie fonctionnelle dans leur bilan morphologique, leur possible association au sein de syndromes héréditaires de prédisposition aux tumeurs, et enfin des facteurs pronostiques communs, ce qui aboutit à une prise en charge commune.

Cette monographie s'intéresse uniquement aux tumeurs neuro-endocrines dites gastro-entéro-pancréatiques d'origine endodermique. Les tumeurs neuro-ectodermiques, comme le cancer médullaire de la thyroïde et le phéochromocytome, ne sont pas détaillées ici.

L'anatomopathologie affirme le diagnostic, participe au classement pronostique de la tumeur, et peut évoquer un syndrome de prédisposition aux tumeurs lorsqu'une hyperplasie cellulaire ou une forme multiple de TNE est mise en évidence.

Rechercher un syndrome de prédisposition aux tumeurs chez un patient se présentant avec une TNE a bien évidemment de multiples conséquences, parmi lesquelles le déclenchement éventuel d'un bilan familial, la recherche de tumeurs associées et leur prévention. Différents syndromes prédisposent aux TNE : il s'agit essentiellement des néoplasies endocrines multiples, de la maladie de von Hippel-Lindau et de la neurofibromatose de type 1. L'âge jeune du patient lors du diagnostic initial, la présence de tumeurs associées, les antécédents personnels ou familiaux du patient, le caractère multifocal de la tumeur, sont autant de facteurs qui amènent à évoquer un syndrome de prédisposition. Le bilan diagnostique associe un bilan biologique et morphologique adaptés, en évitant toute confusion avec une extension métastatique d'une TNE ou la possibilité de seconde tumeur. Enfin un dépistage génétique est organisé dès lors que la suspicion de syndrome de prédisposition est élevée. L'ensemble des gènes responsables de ces syndromes de prédisposition sont clonés. Le dépistage génétique permet d'exclure du risque, et donc de la surveillance, les personnes apparentées de premier degré chez lesquelles l'anomalie génétique n'est pas retrouvée ; le dépistage et la prévention tumorale sont effectués lorsqu'ils sont possibles chez les sujets porteurs de la mutation.

La présentation clinique, et notamment le stade lors du diagnostic, diffère largement en fonction du siège de la tumeur primitive, des caractéristiques sécrétoires et de la prévalence d'association au sein de syndromes de prédisposition de chaque tumeur. Ainsi, certaines TNE fonctionnelles du pancréas sont révélées à un stade précoce par un syndrome clinique caractéristique d'une sécrétion hormonale dominante. En revanche, le diagnostic des TNE iléales est souvent tardif à un stade métastatique. Souvent, c'est une symptomatologie non spécifique ou une découverte fortuite qui conduit au diagnostic.

Le facteur pronostique essentiel des TNE est la différenciation histologique. Les TNE peu différenciées s'accompagnent d'une survie inférieure à 1 an en l'absence de traitement. À l'opposé, les tumeurs endocrines bien différenciées permettent une survie médiane de plusieurs années, même au stade métastatique. La notion d'excellent pronostic des TNE ne concerne donc que les tumeurs bien différenciées, comme les tumeurs dites carcinoïdes typiques bronchiques, les TNE appendiculaires, et certaines TNE iléales ou pancréatiques fonctionnelles. Une meilleure définition de ces sous-groupes d'excellent pronostic, notamment la validation des marqueurs de prolifération, constitue un objectif majeur dans les années à venir. À l'intérieur de chaque groupe de différenciation, le stade tumoral est un facteur pronostique important, mais celui du siège reste imprécis. Par exemple, la précocité de l'envahissement ganglionnaire des TNE d'origine iléale est une caractéristique pronostique essentielle de cette localisation, de même que les thromboses portales associées aux TNE pancréatiques non fonctionnelles. Les progrès réalisés dans le contrôle des sécrétions biologiques de ces tumeurs expliquent que les anomalies hormonales ne constituent plus aujourd'hui un facteur pronostique de premier plan dès lors que leur dépistage est effectué avant toute exploration invasive ou tout geste thérapeutique.

Le bilan d'une TNE comporte 3 étapes : la recherche de sécrétions hormonales, le bilan d'extension morphologique, et la recherche d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs. La morbidité liée aux sécrétions hormonales non contrôlées d'insuline, de catécholamines ou de sérotonine suffit à rappeler l'importance de cette enquête. Le bilan hormonal participe également à la recherche de TNE associées dans le cadre d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs. Aucune sécrétion hormonale n'est spécifique d'un siège, et une production hormonale tumorale doit être distinguée d'une sécrétion hormonale d'une autre TNE associée dans le cadre d'un syndrome de prédisposition. Ainsi, la sécrétion de gastrine peut être en rapport avec une TNE pancréatique ou duodénale, et la sécrétion de sérotonine en rapport avec une tumeur endocrine bronchique, iléale, laryngée ou rectale. De même, une hypercalcémie fait rechercher un envahissement osseux, une sécrétion tumorale de *parathormone-related peptide* (PTH-rp) ou un adénome parathyroïdien. Ainsi, les pièges diagnostiques sont nombreux. Néanmoins, le profil des sécrétions hormonales est relativement spécifique du siège de la tumeur primitive et peut donc orienter la recherche d'une tumeur primitive.

Le bilan morphologique est adapté au siège de la tumeur primitive lorsque celui-ci est connu. À l'inverse, ses résultats peuvent orienter la recherche d'une tumeur primitive jusque-là inconnue ; par exemple l'extension extrahépatique d'une TNE amène à discuter une origine autre que digestive. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est complémentaire de l'imagerie conventionnelle. Celle-ci a supplanté la scintigraphie à la MIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine), qui reste toutefois la méthode scintigraphique de référence pour l'exploration du phéochromocytome. L'impact de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans la recherche d'une tumeur primitive a été évalué au mieux dans les gastrinomes mais reste très imprécis dans la plupart des autres TNE, notamment bronchiques. Le cathétérisme veineux étagé est une autre technique d'imagerie fonctionnelle qui semble intéressante, surtout dans la prise en charge des insulinomes intégrés aux néoplasies endocrines multiples de type I, afin d'orienter un geste chirurgical localisé. L'aspect vasculaire pseudo-angiomateux, mais aussi à l'inverse pseudofibreux des localisations secondaires au scanner et à la résonance magnétique nucléaire constituent 2 aspects radiologiques classiques des TNE.

La prise en charge thérapeutique de ces patients relève le plus souvent d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Elle a 2 objectifs principaux : le contrôle des sécrétions hormonales et le contrôle de la masse tumorale. C'est clairement dans le contrôle des sécrétions hormonales que les plus grands progrès ont été réalisés, avec l'introduction des inhibiteurs de la pompe à protons dans le contrôle des conséquences de l'hypergastrinémie, et des analogues de la somatostatine dans le contrôle de multiples sécrétions hormonales. Pour le contrôle symptomatique, la chimio-embolisation hépatique en cas de métastases hépatiques prédominantes donne dans notre expérience des résultats comparables à ceux des analogues de la somatostatine, mais la place de la radiothérapie métabolique reste à préciser. Le contrôle de la masse tumorale est assuré dans les formes localisées des tumeurs endocrines bien différenciées par la chirurgie. Ce principe simple est néanmoins discuté en cas de gastrinomes survenant au sein des néoplasies endocrines multiples de type I. En effet, dans ce cas, le caractère multiple des tumeurs au sein du duodénum et du pancréas, et la précocité d'invasion ganglionnaire des localisations duodénales, amènent à des attitudes contrastées en fonction des équipes, allant de la simple surveillance à l'intervention chirurgicale précoce. Le développement de la chirurgie partielle d'énucléation tumorale est probablement une des voies de recherche essentielles dans ce domaine. Au stade métastatique, un principe simple consiste à ne pas engager de thérapeutique dont la morbidité potentielle est plus lourde que l'agressivité évaluable de la tumeur. Cette notion impose de connaître les facteurs pronostiques des tumeurs endocrines métastatiques, mais aussi ce que l'on peut attendre des différentes thérapeutiques antitumorales actuelles. On se heurte cependant à un second principe qui est que l'intervention thérapeutique a d'autant plus de chance de réussir qu'elle est précoce. On voit donc que la décision d'abstention ou d'intervention thérapeutique parfois lourde reste une préoccupation fréquente. La connaissance des facteurs pronostiques est indispensable pour la prise de décision, et doit comprendre pour chaque tumeur la détermination du degré de différenciation tumorale, du volume tumoral et de la pente évolutive spontanée. Ainsi, une prise en charge thérapeutique active sera débutée pour les tumeurs peu différenciées, les tumeurs à fort volume tumoral avec plus de 50 % d'envahissement du volume hépatique, ou dont la progression tumorale est supérieure à 25 % en 6 mois.

Le clinicien doit connaître le caractère chimiosensible des TNE peu différenciées et des tumeurs bien différenciées d'origine pancréatique. Pour toutes les autres TNE bien différenciées métastatiques, la stratégie thérapeutique devra continuellement naviguer entre une prise en charge locorégionale associant chirurgie palliative et (ou) radiothérapie externe et (ou) chimio-embolisation et (ou) radiofréquence, et une approche thérapeutique systémique faisant appel à des protocoles de chimiothérapie classique ou à des protocoles de nouvelles chimiothérapies dans le cadre d'essais de phase I. On peut rappeler ici le faible impact antitumoral des analogues de la somatostatine et de l'interféron, qui ne peuvent constituer des thérapeutiques acceptables en cas de formes tumorales peu différenciées ou bien différenciées mais évoluées ou rapidement progressives.

Ainsi, on constate que la prise en charge des TNE doit être multidisciplinaire, ce qui est justifié par la rareté de ces tumeurs, par la multiplicité des problèmes posés, et par la variété des approches thérapeutiques. La caractérisation précise d'une TNE en termes de différenciation, stade tumoral, évolutivité, siège, caractéristiques sécrétoires, association ou non à un syndrome de prédisposition, constitue des étapes indispensables à une prise en charge thérapeutique optimale. Dans ce cadre, les moyens biologiques et d'imagerie constituent une aide précieuse, et leur standardisation est de plus en plus précise. La validation progressive des marqueurs pronostiques s'affine, notamment en ce qui concerne le groupe des tumeurs bien différenciées. Enfin, le profil thérapeutique optimal pour chaque patient se dessine chaque jour de façon plus précise. ■